

**Untersuchungen zur Korrelation
des Bromidgehaltes in Blut und Speichel nach
Einnahme bromhaltiger Schlafmittel**

von

Hans-Joachim Roos

aus

Landsberg am Lech

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. Dr. E. Weinig

Untersuchungen zur Korrelation des Bromidgehaltes in Blut und Speichel nach Einnahme bromhaltiger Schlafmittel

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Hans-Joachim Roos
aus
Landsberg am Lech



Dekan: Prof. Dr.Dr.H. Pauly
Referent: Prof. Dr.Dr.M.Geldmacher-v.Mallinckrodt
Koreferent: Prof. Dr.Dr.E.Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 9. 1. 1973

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	3
II. Krankheitsbilder durch Mißbrauch mit bromhaltigen Medikamenten	4
1. Die akute Schlafmittelvergiftung	4
2. Der Bromismus und seine Symptome	6
a) psychische Symptome	6
b) neurologische Symptome	7
c) sonstige klinische Symptome	8
III. Stoffwechsel von Carbromal und Bromisoval	9
1. Abbau von Carbromal und Bromisoval	9
2. Die Ausscheidung von Bromiden	11
IV. Methoden zur Bromidbestimmung	12
1. Allgemein	12
2. Methode nach KISSER	13
3. Schnelltest nach GAFF	17
V. Problemstellung	20
VI. Eigene Untersuchungen	21
1. Materialien und Methodik	21
a) Vergleichsfarbenreihe-Farbentest	21
b) Verdünnungstest	22
2. Patientenananamnesen	25

3. Untersuchungen des Speichel- bromidgehalts	27
4. Untersuchungen des Blutbromid- gehalts	30
VII. Diskussion und Zusammenfassung	34
VIII. Literaturverzeichnis	37

I. Einleitung

Carbromal und Bromisoval, die sich seit 1910 im Handel befinden sind heute in vielen Schlafmitteln und Sedativa wie Adalin, Betadorm, Dolestan, Lagunal, Sekündal, Hoggar und vielen anderen enthalten. Sie haben in den letzten Jahren in der chemischen Toxikologie an Bedeutung gewonnen, da die Zahl der durch sie verursachten Intoxikationen stetig zunimmt. Eine Erklärung für diese Entwicklung mag darin gesehen werden, daß nach den Barbituraten nun auch die Schlafmittel Noludar und Revonal rezeptpflichtig geworden sind und somit nur noch Carbromal und Bromisoval rezeptfrei erhältlich sind.

Die akute Schlafmittelvergiftung und der chronische Bromismus sind die beiden Krankheitsbilder, die sich aus dem Mißbrauch der beiden ableiten. Während der Bromismus auf chronischen Abusus zurückzuführen ist, kommt es durch starke einmalige Überdosierung zur akuten Schlafmittelvergiftung.

II. Krankheitsbilder durch Mißbrauch mit bromhaltigen Schlafmitteln

1. Die akute Schlafmittelvergiftung

Das Hauptsymptom der akuten Schlafmittelvergiftung, die nicht durch das Bromid, sondern durch das an das Bromid gebundene Derivat eintritt, ist die Bewußtlosigkeit. Sie tritt jedoch erst von einer gewissen Schwere der Vergiftung an ein. Wie SCHMIDT (1967) schreibt bedingt eine therapeutische Dosis, das wären z.B. bei Adalin 0,5 - 1g, keineswegs immer Einschlafen, auch bei doppelter bis dreifacher Dosis kann das Bewußtsein durchaus erhalten bleiben, sogar Erregungsphasen sind möglich. Je größer die aufgenommene Dosis, desto schneller tritt Bewußtseinsverlust ein. Bei der Aufnahme von tödlichen Mengen kann dies innerhalb von 10 Minuten geschehen, häufig ist jedoch die Handlungsfähigkeit 1/2 bis 1 Stunde erhalten.

Mehrere Autoren haben bereits den Versuch unternommen, die Schlafmittelvergiftung nach ihrer Schwere einzuteilen. An dieser Stelle sei die Einteilung von REED, DRIGGS und FOOTE aus dem Jahre 1952 erwähnt:

Stadium 0: Patient schläft, ist weckbar, kann Fragen beantworten, sich im Bett aufsetzen, trinken usw.

Stadium I: Patient komatös, reagiert auf Schmerzreize, wie Venenpunktion, Kneifen usw., alle Reflexe vorhanden, keine Kreislaufschädigung.

Stadium II: Patient komatös, reagiert nicht auf Schmerzreize, die meisten oder alle Reflexe sind auslösbar, keine Atmungs- oder Kreislaufschädigung.

Stadium III: Patient komatös, die meisten oder alle Reflexe fehlen, keine Atmungs- oder Kreislaufschädigung.

Stadium IV: Patient komatös, die meisten oder alle Reflexe fehlen, Zyanose mit Atemlähmung oder und Kreislaufkollaps.

Diese Gruppeneinteilung gilt nur für den Fall, daß die Atemwege des Vergifteten frei sind, d.h. eine sekundäre mechanische Anoxie ausgeschlossen werden kann. Die Patienten haben meist eine kühle Haut und eine erheblich verminderte Stoffwechselintensität. Daraus ergibt sich ein Schwund der Entgiftungsprozesse in der Leber, der soweit gehen kann, daß Schlafmittel, die bei Aufnahme in therapeutischen Dosen zum größten Teil im Körper oxydiert und damit entgiftet werden, nunmehr unverändert und wesentlich stärker toxisch bleiben.

Sekundär tritt Fieber durch pneumonische Prozesse (hypostatische oder Aspirationspneumonie, Lungenabszeß) ein. Harn und Stuhl werden verhalten. Oft wird bei tödlich Schlafmittelvergifteten ein Blaseninhalt von weit mehr als 1 l vorgefunden. Der Tod tritt an Atemlähmung, Lungenödem, Kreislaufkollaps oder an sekundären Erscheinungen wie Lungenentzündung, Aspiration, Unterkühlung bei mangelnder Hilfeleistung ein.

2. Der Bromismus und seine Symptome

Im Gegensatz zu der akuten Schlafmittelvergiftung spielt bei der chronischen Form durch Einnahme von Carbromal oder Bromisoval das Bromid die entscheidende Rolle. Sie erklärt sich durch das allmähliche Verdrängen der Chlorionen im Körper durch Bromionen, die mehr und mehr angehäuft werden. Bei chronischem Gebrauch der Schlafmittel stellt sich Gewöhnung an größere Mengen ein (WIRTH, 1971).

Namentlich bei den großen Gaben von täglich 10 mg und mehr Bromsalz, die früher bei der Epilepsie gebräuchlich waren, ist die chronische Bromvergiftung, der sogenannte Bromismus, oft gesehen worden, ebenso bei längerem, ärztlich nicht überwachtem Gebrauch irgendeiner der bromhaltigen Spezialitäten. Die Erscheinungen des Bromismus sind zum Teil am Zentralnervensystem, zum Teil an Haut und Schleimhäuten lokalisiert.

a) psychische Symptome

Als symptomatologische Eigenart des Bromismus kann nach POHLISCH u. PANSE (1934) häufiges Auftreten von Paraphasien schon bei leichter Bewußtseinstörung gelten. Die akute Psychose hebt sich nicht als abgesetzte Episode heraus, sondern bleibt symptomarm. Es überwiegt die Bewußtseinstörung, während Sinnestäuschungen zurücktreten. HARENKO (1967) nahm Untersuchungen an 66 Patienten mit chronischen Bromisovalvergiftungen vor. Patienten mit positiver Symptomatologie zeigten folgende Syndrome:

1. Delirium - Desorientation, Halluzinationen, motorische Unruhe in Verbindung mit schwerer Ataxie und in vielen Fällen starker Tremor Myoclonus. Dauer des Deliriums etwa 4-11 Tage. Später noch Anhalten der Desorientierung als Ausdruck eines getrübbten Bewußtseins.

2. Amentia - Psychotische Zustände mit Desorientierung, Verwirrung, Halluzinationen und Wahnvorstellungen, die aber weder motorische Merkmale, noch vegetative Symptome, die für das Delirium kennzeichnend sind, aufweisen.

Amentia hält Stunden bis zu 10 Tagen an.

3. Paranoid - halluzinatorische Syndrome

langanhaltende Wahnvorstellungen mit kurzanhaltenden Halluzinationen, die vorzugsweise im Anschluß an ein Delirium auftreten.

4. Katatonisches Syndrom - schizophrenes Verhalten mit gelegentlich schwerwiegendem Starrsinn.

5. Manisch-depressives Syndrom - die bei Bromuralintoxikation gefundenen Fälle zeigen alle eine schwächere Verlaufsform, als der "klassische Fall" von endogenem Ursprung, so daß HARENKO (1967) lieber von Euphorie und Melancholie spricht. Euphorie wurde bei Delirium und bei paranoid-halluzinatorischem Syndrom beobachtet. Melancholie trat stets in den ersten Tagen nach der Klinikaufnahme auf und gipfelte in einigen Suizidversuchen.

6. Emotional-nervöse Reizbarkeit - ein Terminus, der Dysphorie, Aggression und generalisierte psychische Labilität beinhaltet.

b) Neurologische Symptome

Der Pupillenreflex ist normal, träge oder aufgehoben; es finden sich Nystagmus, Bewegungseinschränkung, Tremor, Muskelkrämpfe, abgeschwächte, gesteigerte oder asymmetrische Sehnenreflexe, pathologische Abdominalreflexe und irreversible Läsionen im Kleinhirn und Fasciculus opticus (HARENKO, 1967).

Störungen der äußeren Augenmuskeln wurden nie diagnostiziert, dagegen zweimal Pupillenanomalien und Facialisparesen (POHLISCH u. PANSE, 1934). Während die neurologischen Bilder gewöhnlich zwischen der 1.-4. Woche verschwanden, blieb in sechs Fällen ein Kleinhirnschaden zurück und bei zwei Fällen wurde eine stetige Beeinträchtigung des Sehvermögens beobachtet, was auf toxische Schädigung des Opticus zurückgeführt wurde.

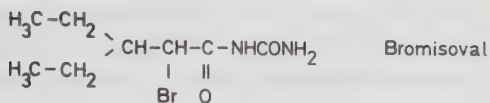
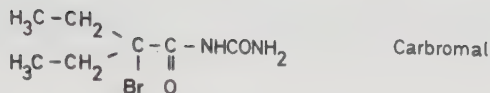
J. STERN (1966) berichtet von generalisiert erhöhten Reflexen, Einschränkung der gesamten Motorik, staksigem Gang und positivem Rhomberg -Zeichen. Während das EKG in den meisten Fällen einen regulären Sinusrhythmus mit normalem QRST-Niveau zeigte, wurden im EEG diffuse Rhythmusveränderungen diagnostiziert.

c) Sonstige klinische Symptome

Ein generelles Bild von Ernährungsstörung wurde bei 50 % der Fälle beobachtet, gastrointestinale Symptome mit Brechreiz, Diarrhoe und Bauchschmerzen in über 40 %, Anämie bei 70 % und Hautausschläge bei nur 6 % der Patienten (HARENKO, 1967). Nach J. STERN (1966) zeigen 25 % der Patienten Dermatosen.

III. Stoffwechsel von Carbromal und Bromisoval

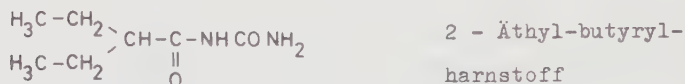
1. Abbau von Carbromal und Bromisoval



Bromierte Harnstoffderivate wie Carbromal und Bromisoval werden im Organismus nahezu vollständig entbromiert (SCHMIDT, 1956). So sind in Harn und Blut neben unverändertem Wirkstoff auch bromfreie Metaboliten nachweisbar (LINDFORS u. RUOHONEN, 1962; BÄUMLER u. RIPPSTEIN, 1963). Nach der Aufnahme einer therapeutischen Menge von Carbromal isolierte G. SCHMIDT (1956) aus Harn α -Äthyl- α -Oxybuttersäure.



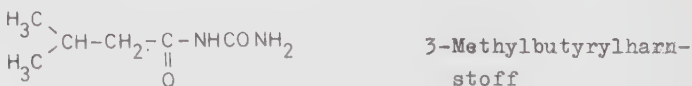
CURRY (1960) konnte aus dem Darminhalt einer Frau, die ein Carbromal enthaltendes Kombinationspräparat eingenommen hatte, als Abbauprodukt Diäthylacetylharnstoff nachweisen. TAMMINEN u. ALHA (1959) isolierten bei mehreren tödlichen Adalinvergiftungen aus Organen und Harn 2 - Äthylbutyrylharnstoff. Dieser ist mit Diäthylacetylharnstoff identisch.



Mit dem 2 - Brom - 2 - äthyl - 3 - hydroxybutyrylharnstoff (Hydroxycarbromal) fand BUTLER (1964) unter Verwendung von C^{14} markiertem Carbromal einen weiteren Metaboliten.



Von Bromisoval werden als Abbauprodukte sowohl von TAMMINEN u. ALHA (1961), als auch von NARAFU (1967) 3-Methylbutyrylharnstoff nachgewiesen.



2. Die Ausscheidung von Bromiden

Der klinische Nachweis, sowohl der akuten Schlafmittelvergiftung, als auch des Bromismus erfolgt häufig über das Bromidion. Dieser Nachweis wird durch zwei Faktoren unterstützt: Das ist zum einen die rasche Entbromierung der bromhaltigen Harnstoffderivate, auf die HAUCK (1968) hingewiesen hat. So fand er einen Tag nach der Aufnahme von 9 g Carbromal und Bromisoval im Blut 97 % des Broms als anorganisches Bromid. Zum anderen wird das freigesetzte Bromid sehr langsam renal ausgeschieden. (SÖREMARK, 1960).

Im allgemeinen ist die Bromidausscheidung in der Endphase beschleunigt. Nach HARENKO (1967) kann diese Beobachtung mit dem gleichzeitigen Verschwinden der Vergiftungssymptome in Verbindung gesetzt werden. Die Ausscheidung ist relativ verzögert in höherem Alter, bei Arteriosklerotikern (WAGNER u. BUNBERRY, 1930), bei Patienten im delirischen Zustand und Fällen mit hohem Vergiftungsgrad (HARENKO, 1967).

Im Gastro-Intestinaltrakt werden Bromide so gut resorbiert, daß die faekale Ausscheidung äußerst gering ist. Erst bei Serumbromidkonzentrationen von über 400 mg % steigen die Konzentrationen an und können dann bis zu 20 % der totalen Ausscheidung betragen (STERN, 1966).

IV. Methoden zur Bromidbestimmung

1. Allgemein

Der qualitative Nachweis, besonders aber die quantitative Bestimmung der bromierten Harnstoffderivate im Organismus wird erheblich durch ihren schnellen und nahezu vollständigen Abbau im Organismus erschwert. Im akuten Fall kann zwar im Allgemeinen der unveränderte Wirkstoff besonders im Mageninhalt nachgewiesen werden. Einen guten Anhaltspunkt für die Schwere des Krankheitsbildes gewinnt man aus der quantitativen Gesamtbromidbestimmung.

In der Literatur sind zahlreiche Verfahren zur quantitativen Bestimmung von Bromiden beschrieben.

KAPLAN u. SCHNERB (1958) fällen das Bromid als Silberbromid, reduzieren mit Zink und oxydieren mit Hypochlorit zum Bromat, das jodometrisch bestimmt wird.

HUNTER u. GOLDSPIK (1955) oxydieren die Bromide mit Hypochlorit zum Bromat und setzen das nach Zusatz von Bromid gebildete Brom mit Pararosanilin zum Tetrapararosanilin um, welches sodann photometriert wird.

STREET (1960) oxydiert Bromide mit Permanganat zum Brom, extrahiert mit Cyclohexen und photometriert die gefärbte Lösung.

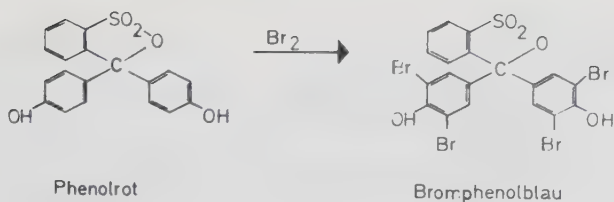
Die zum qualitativen Bromidnachweis geeignete Fluoresceinreaktion (FEIGL, 1960; SOMMER-VILLE u. CAMPBELL, 1963) ist für die quantitative Auswertung zu unempfindlich, wie KISSER (1967) feststellte.

2. Methode nach KISSER

Sehr einfach ist das Vorgehen nach KISSER (1967), das sich hier in tausenden von Untersuchungen aufs beste bewährt hat.

Prinzip:

KISSER verwendet die Phenolrotmethode von GOLDMANN u. BYLES (1959). Bromid wird in schwach saurer, gepufferter Lösung (pH etwa 4,7) durch Zusatz von Chloramin-T zu Brom oxydiert, welches mit dem Indikatorfarbstoff Phenolrot (Phenolsulfonphthalein) zu Bromphenolblau (Tetrabromsulfonphthalein) reagiert.



Das überschüssige Chloramin-T wird unmittelbar nach der Reaktion durch Zusatz von Natriumthiosulfat zerstört. Der vorgegebene pH-Wert von 4,7 liegt oberhalb des Umschlagbereichs des gebildeten Bromphenolblaus, aber noch unterhalb des Umschlagintervalls von Phenolrot, so daß in der gelben Lösung bei 590 nm mit guter Empfindlichkeit photometriert werden kann. Der relative Fehler der Methode beträgt $\pm 4\%$. Die in biologischem Material vorhandenen anorganischen Bestandteile stören die Reaktion nicht. Nur größere Mengen an Jodid dürfen nicht anwesend sein.

Zur Zerstörung von organischer Substanz muß das Material nach Zusatz von Soda-Lösung verascht werden. Danach wird bei der Bestimmung die Summe von anorganischen und organischen Bromid erfaßt.

Im Harn ist es aber auch leicht möglich, das organisch gebundene Brom, also z.B. freies Carbromal oder Bromisoval allein zu bestimmen. Hierzu extrahiert man aus 10 ml Harn bei schwach weinsaurer Reaktion die organischen Substanzen mit Äther oder Chloroform, mischt den Extrakt mit einer Phosphat-Pufferlösung von pH 7,2, trocknet mit wasserfreien Natriumsulfat und dampft ein. Der Rückstand wird in wenig Alkohol gelöst, mit Sodalösung versetzt und wie oben verascht.

Arbeitsvorschrift

Reagenzien: 2 n Sodalösung

Aluminiumchloridlösung (Beschleunigung der Veraschung)

Phenolrot-Pufferlösung (30 mg Phenolrot, 34 mg Na-azetat, 15 ml Eisessig werden in Wasser zu 500 ml gelöst)

Chloramin-T-Lösung (0,2 g werden in Wasser zu 100 ml gelöst)

0,1 n-Natriumthiosulfatlösung

Arbeitsweise

1. Veraschung

a. Originalmethode:

2 ml Harn, Blut, Magenspülflüssigkeit, Mageninhalt oder Extraktionsrückstand werden in einem Platin- oder Nickeltiegel (bei Verwendung eines Porzellantieglers sind durch Absorption Bromidverluste bis zu 15 % möglich) mit 0,2 ml Sodalösung versetzt, vorsichtig, z.B. auf dem Wasserbad, zur Trockene gebracht und bei 550°C etwa 60 Minuten verascht.

b. Schnellveraschung:

Das zu veraschende Material wird in einem Nickel- oder Platiniegel mit 0,6 ml Sodalösung und 0,6 ml Aluminiumchloridlösung versetzt und gemischt. Mit Indikatorpapier wird geprüft, ob die Lösung alkalisch reagiert; falls nicht, muß weiter Sodalösung hinzugefügt werden. Dann wird zur Trockene eingedampft, über dem Bunsenbrenner bis zur Beendigung der Rauchentwicklung kurz erhitzt und anschliessend im Muffelofen bei 550°C verascht. Nach 30-45 Min. ist die Asche weiß.

Der Ascherückstand wird in 5 ml heißem Wasser gelöst, durch ein kleines Rundfilter (Durchmesser 5 cm) in ein 10 ml-Meßkörbchen filtriert, und die Lösung unter Nachspülen von Schale und Filter mit Wasser zu 10 ml ergänzt.

2. Bromidbestimmung

5 ml dieser Lösung werden - am besten in einem mit einem Schliffstopfen verschlossenen Reagenzglas mit 2 ml Phenolrot-Pufferlösung versetzt und gut durchgemischt. Hierzu gibt man 0,2 ml Chloramin-T-Lösung, mischt wieder und zerstört das überschüssige Oxydationsmittel durch Zusatz von 0,5 ml Natriumthiosulfat. Der Zusatz der Natriumthiosulfatlösung soll etwa 10 sec nach der Zugabe der Chloramin-T-Lösung erfolgen. (Bei längerer Einwirkungszeit tritt durch Oxydation des überschüssigen Phenolrots eine Dunkelfärbung auf, welche die Empfindlichkeit der photometrischen Messung herabsetzt.) Je nach Menge des vorhandenen Bromids entsteht eine rötliche bis intensiv blaue Färbung, deren Intensität bei 590 nm in 1 cm-Küvetten gegen den Leerwert gemessen wird.

3. Leerwert

Bei Veraschung nach a. 0,1 ml Sodalösung mit Wasser auf 5 ml verdünnen und wie oben beschrieben mit Phenolrot-Puf-

ferlösung, Chloramin-T und Thiosulfat versetzen.

Bei Veraschung nach b. 0,3 ml Sodalösung und 0,3 ml Aluminiumchloridlösung mit Wasser auf 5 ml verdünnen. Weiter wie nach a.

Ist der Bromgehalt höher als 100 µg/ml, muß die Farbreaktion mit verdünnter Veraschungslösung z.B. 2,5 oder 1 ml, mit Wasser auf 5 ml ergänzt, wiederholt werden, da durch den Überschuß an Brom gebildetes Bromphenolblau zerstört wird und dadurch geringere Bromidgehalte vorgetäuscht werden. Die Auswertung erfolgt anhand einer Eichkurve, die nicht linear ist.

4. Bewertung

In Blut- und Harnproben gesunder Personen ohne Medikamenteneinnahme werden mit der beschriebenen Methode Werte um 1 µg Br/ml gefunden.

MACHBERT und Mitarb. (1970) stellten mit dem gleichen Verfahren bei therapeutischer Gabe von 1x 1 g Adalin 30 Min. später einen maximalen Blutspiegel von 5 - 10 µg Br/ml und 2 Stunden später einen maximalen Uringehalt von 20-30 µg Br/ml fest.

Bei klinisch akuten Vergiftungsfällen fanden wir im Blut 30-200 µg Br/ml. Im Harn stellte KISSER (1967) Werte zwischen 30 und 100 µg Br/ml fest, wir Werte von 0 bis zu 450 µg Br/ml. Bei chronischem Abusus bromhaltiger Medikamente bis zum Bromismus können die Werte im Blut auf 800 - 2900 µg Br/ml steigen. Der höchste von unserem Hause gefundene Urinwert betrug 3000 µg Br/ml.

KISSER (1967) stellte bei akuten Vergiftungen mit bromhaltigen Schlafmitteln fest, daß im Urin 10-30 % des Gesamtbroms als freies Carbromal oder Bromisoval vorlag.

Auch der qualitative dünnschichtchromatographische Nachweis der beiden Bromharnstoffderivate bzw. ihrer Entbromungsprodukte, z.B. nach BÖSCHE (1968) kann zur Unterscheidung zwischen

akuten und chronischen Intoxikationen herangezogen werden:
Die Wirkstoffe und ihre Metaboliten finden sich nur relativ kurz nach erfolgter Aufnahme. Ein erhöhter Bromidgehalt dagegen kann u.U. noch nach Wochen festgestellt werden.

3. Schnelltest nach GAFF

1969 gab GAFF einen einfachen, schnellen und recht spezifischen Test zur Erfassung einer stärker erhöhten Serumbromidkonzentration über die Prüfung auf eine vermehrte Bromidausscheidung im Speichel an.

Prinzip

Die Höhe der Bromidausscheidung im Speichel steht in einer gewissen Beziehung zur Serum-Bromidkonzentration. Zur Durchführung des Testes wird ein Tropfen Speichel auf ein mit Chloramin-T imprägniertes Filterpapier gegeben, wodurch vorhandenes Bromid zu Brom oxydiert wird. Darunter legt man ein mit Fluoreszein und Puffer imprägniertes Filterpapier, dessen gelber Farbton nach Rot umschlägt wenn freies Brom zur Bildung von rotem Tetrabromfluoreszein führt. Die Intensität der Rotfärbung ist ein ungefähres Maß für die Bromkonzentration im Speichel.

Arbeitsvorschrift

Papier: Whatman Nr. 1; Papier wird in etwa 1,5 x 4 cm große Streifen geschnitten.

Fluoreszein-Puffer-Papier

Azetat-Puffer pH 5,5 (1 m):

A. 27,199 g $C_2H_3O_2Na \cdot 3 H_2O$ zu 200 ml mit Wasser lösen.

B. 12,006 g = 11,45 ml Eisessig zu 200 ml mit Wasser verdünnen. 12,2 ml Lösung B mit Lösung A auf 100 ml auffüllen.

Fluoreszein - Na-Lösung:

1%ig in Wasser

Imprägnierungsflüssigkeit

1 Teil Fluoreszein -Na-Lösung und 5 Teile Azetatpuffer mischen.

Imprägnierung

Die Papierstreifen werden mit der Imprägnierungsflüssigkeit getränkt.

Chloramin-T-Papier

Imprägnierungsflüssigkeit

0,1 m Chloramin-T-Lösung

2,8 g Chloramin-T ($C_7H_7ClNNaO_2S \cdot 3 H_2O$) mit Wasser zu 100 ml lösen.

Imprägnierung

Die Papierstreifen werden mit der Imprägnierungsflüssigkeit getränkt.

Die imprägnierten Papiere werden auf Glasplatten bei $60^\circ C$ getrocknet und vor Wasserdampf und Licht sorgfältig geschützt, über Silikagel im Exsikkator aufbewahrt. Streifen erst kurz vor dem Versuch entnehmen.

Arbeitsweise:

Man gibt einen Tropfen Speichel auf das mit Chloramin-T imprägnierte Papier und legt dieses auf ein mit Fluoreszein-Puffer imprägniertes Filterpapier. Nach Durchfeuchtung des Letzteren bildet sich bei Anwesenheit von Bromid oberhalb der Nachweisgrenze nach kurzer Zeit eine Rosa- bis Rotfärbung auf.

Bewertung:

Der normale Bromidgehalt des Speichels von etwa 0,02 - 0,71 mg/100 ergibt keinen positiven Reaktionsausfall. Eine positive Reaktion kann etwa ab 5 mg Br/100 ml Speichel erhalten werden. Die Autoren hatten bei 19 Patienten mit erhöhtem Serumbromidspiegel die folgenden Ergebnisse:

Konzentration von Br ⁻ im Se- rum (mg/100 ml)	Ausfall des Speicheltests	Geschätzte Bromid- konzentration im Speichel (mg/100 ml)
185	+	
176	+	
145	+	
105	+	30 - 40
105	+	
105	+	
70	+	
60	+	15 - 20
50	+	
45	+	
45	+	
45	+	
45	+	5 - 10
40	+	
25	-	10
15	+	
10	±	
10	±	

V. Problemstellung

In diesem Zusammenhang soll ein neues halbquantitatives Verfahren zum Nachweis von Bromid im Speichel diskutiert werden.

Die Ergebnisse dieses Tests, der nach dem Verfahren nach GAFF modifiziert wurde werden anschließend mit den parallel dazu angefertigten Werten aus dem bereits vielfach bewährten Verfahren nach KISSER verglichen.

Außerdem wird versucht auf eine Korrelation zwischen den Bromidwerten im Speichel, sowie den Bromidwerten der gleichen Patienten im Gesamtblut zu prüfen.

VI. Eigene Untersuchungen

1. Materialien und Methodik

a) Vergleichsfarbenreihe - Farbentest

Bei der Durchführung des von GAFF (1969) beschriebenen Tests konnte in unseren Vorversuchen eine unterschiedlich starke Verfärbung für verschiedene Bromidkonzentrationen festgestellt werden. Dies deutete auf eine von GAFF nicht beschriebene Auswertungsmöglichkeit in Form einer Farbvergleichsmessung hin: Es müßte möglich sein, auf Grund der verschiedenen Farbtintensitäten die sich ergebenden Farbwerte einer bestimmten Bromidkonzentration zuzuordnen.

Als Testlösungen benützten wir wässrige Br^- -Lösungen (KBr) in den Konzentrationen von 5, 10, 20, 30, 40 und 50 mg % Br^- . Dabei erwies sich die Konzentration von 5 mg % als untere Nachweisgrenze, während die Konzentration von 50 mg % eine Rotfärbung ergab, die auch bei höherer Konzentration an Intensität nicht mehr gesteigert werden konnte. Da die Farbunterschiede bei Anwendung der einzelnen Konzentrationen sehr gering waren, mußte ein Verfahren entwickelt werden, das Fehlerquellen in der Farbvergleichsmessung ausschaltete. Die Farbtönung auf dem Wege des Farbphotographischen Verfahrens zu bestimmen, scheiterte an den großen farblichen Unterschieden, die durch Belichtung und Entwicklung der Aufnahmen entstehen können. Auch der Versuch einer handgemalten Vergleichsskala mißlang wegen der Ungenauigkeit des Ergebnisses. Chloramin T zerfällt sehr schnell. Der Zerfall geschieht aber nicht abrupt, sondern kontinuierlich. So ergibt sich schon nach Stunden für ein und dieselbe Vergleichslösung ein unterschiedlicher Wert. Es lassen sich daher mit einer Farbenreihe, die einmalig hergestellt wird und immer

wieder als Vergleichsskala dient, keine exakten Versuchsergebnisse erzielen.

Die Chloramin-T-Streifen müssen unbedingt jeden Tag erneuert werden, während sich für die Fluorescein-Pufferpapierstreifen eine Gebrauchsdauer von etwa 14 Tagen ergeben hat. Aus dieser Erkenntnis heraus kamen wir dazu, zu jedem Versuch eine neue Vergleichsfarbenreihe herzustellen. Dies brachte auch keinen großen zeitlichen Aufwand mit sich. Wir verwendeten bei unseren Versuchen 6 Reagensgläser mit wässrigen Br^- -Vergleichslösungen (KBr) der Konzentrationen von 5, 10, 20, 30, 40 und 50 mg %. Diese Lösungen zerfallen nicht, sie sind unbegrenzt haltbar, müssen jedoch nach jedem Versuch wegen der Verdunstungsgefahr dicht abgeschlossen werden.

Ein Versuch hat unter Berücksichtigung der bisherigen Erkenntnisse folgendes Aussehen:

1. 7 Pufferpapier- und 7 Chloramin-T-Papierstreifen werden bereitgestellt und jeweils aufeinandergelegt.
2. Auf 6 Streifen wird nun je 1 Tropfen der genormten Vergleichslösungen aufgebracht.
3. Auf 1 Streifen bringt man die zu testende Speichellösung.
4. Nach etwa 20-30 Sekunden vergleicht man den Speichelwert mit der Vergleichsfarbenreihe, ordnet ihn einem entsprechenden Wert zu und erhält somit die gesuchte Konzentration.

b) Verdünnungstest

Die Vergleichsreihe wurde, wie schon erwähnt, so gewählt, daß sie von einer Konzentration von 5 mg % als unterer Grenze bis zu 50 mg % als oberer Grenze erstreckt. Bei Konzentrationen, die unterhalb 5 mg % liegen, sind kaum mehr stärkere Verfärbungen festzustellen.

Bei Konzentrationen, die über 50 mg % liegen, bei denen also (s.o.) keine Steigerung der Intensivfärbung mehr erfolgt, mußte ein Verfahren entwickelt werden, das gezielte Aussagen über die Höhe des Bromidgehaltes ermöglicht. Wir erreichten dies in unseren Versuchen durch einen im folgenden beschriebenen Verdünnungstest.

Es wurden 3 Versuchslösungen hergestellt:

1. Eine Speichellösung, die 40 mg Br^- , gelöst in 100 ml Speichel enthielt.
2. Eine Bromidlösung, die 40 mg Br^- , gelöst in 100 ml Wasser enthielt.
3. Eine Speichellösung, die 80 mg Br^- , gelöst in 100 ml Speichel enthält, und anschliessend in 100 ml Wasser gegeben wurde.

Anschliessend wurden von jeder Lösung 1 Tropfen auf je einen Teststreifen gegeben.

Lösung 1 verdünnt und Lösung 2 stimmten immer überein. Bei Lösung 3 ergaben sich ab und zu Abweichungen in der Weise, daß die Färbung etwas schwächer erschien. Eine Erklärung wurde nach einigen Versuchen gefunden: Der Test wurde mit dem Speichel unterschiedlicher Personen durchgeführt. Dieser zeigte eine verschieden starke Viskosität, wurde also von dem Filterpapier nicht immer gleichmäßig aufgenommen. Bei hochviskösem Speichel lagen die Werte niedriger, als bei weniger stark viskösen Proben.

Als Folgerungen dieses Ergebnisses ergaben sich:

- a) Eine Verdünnung ist möglich, wie die Ergebnisse der Lösungen 1 und 2 erwiesen.
- b) Bei höher viskösem Speichel ist es ratsam eine Verdünnung vorzunehmen und gut zu mischen. Der so erhaltene Wert in der Vergleichsreihe wird dann mit dem Grad der Verdünnung multipliziert und somit bekommt man die Bromidkonzentration.

Aber nicht nur bei stark viskösem Speichel erwies sich dieser Verdünnungstest als große Hilfe, sondern auch bei Bromid-Werten, die über der oberen Grenze der Vergleichsreihe liegen. Eine Speichelprobe, deren Testfleckfarbe an der oberen Grenze unserer Skala (50 mg %) liegt, wird am besten 10-fach verdünnt.

Daraufhin wird wieder der Farbtest vorgenommen.

Bekommt man so immer noch keinen Wert, der sich in die Vergleichsreihe einordnen läßt, muß man weiter verdünnen, bis dies möglich ist.

Beispiel:

- a) Farbtest ergibt einen Wert von 50 mg %
(das bedeutet, daß es sich um einen Wert von 50 mg % oder darüber handeln muß).
- b) Man verdünnt auf das 10-fache.
- c) Farbtest ergibt jetzt einen Wert von 10 mg%.
- d) Die Originalkonzentration muß demnach $10 \times 10 \text{ mg\%} = 100 \text{ mg \%}$ betragen.

2. Patientenanamnesen

Nunmehr wurden bei 15 Patienten, die in der 2. medizinischen Klinik der Nürnberger Krankenanstalten aufgenommen wurden, die Verfahren geprüft.

Eine genaue Anamnese zu erheben war bei den meisten Patienten sehr schwierig und stieß auf unterschiedlich starken Widerstand.

Ein Teil der Patienten war auf Grund des Krankheitszustandes überhaupt nicht ansprechbar, was hauptsächlich für die vier Selbstmordversuche zutrifft. Selbst die Entnahme des Sputums erfolgte bei ihnen nur sehr mühselig, da sie sich in dauernder Abwehrstellung befanden. So war durch die Anamnese nur bei den Patienten 2 und 5 anfangs schon eine Aussage über die Höhe der Überdosierung zu machen.

Patientin 2: Sie nahm 30 Tabletten Adalin^R (Carbromal, 2-Brom-3-methylbutyrylharnstoff) abends gegen 20 Uhr zu sich und wurde noch am selben Tag in die Klinik eingeliefert. Es war bei der Patientin der zweite Versuch eines Selbstmordes.

Patient 5: Er nahm am 7.2.72 60 Tabletten Hoggar ein und wurde gegen 23 Uhr auf dem Nürnberger Hauptbahnhof bewußtlos vorgefunden. Die Blut-Sputumentnahme zur Durchführung der Versuche erfolgte am darauffolgenden Tag gegen 10.30 Uhr.

Patient 3, 4, 7: Sie waren Versuchspersonen am Institut, die einen Monat lang täglich 1 Tablette Adalin^R zu sich nahmen. Nach 2-3 Wochen war im Speichel deutlich Bromid nachweisbar.

Von den 8 Patienten, die chronischen Mißbrauch mit bormhaltigen Schlafmitteln trieben, waren nur die Patienten 12 und 14 ansprechbar und bereit Auskunft über die Art und die Dauer des Abusus zu geben.

Patient 12: Er nahm anfangs eine Schlaftablette, da er unter Einschlafstörungen leidet. Anfangs hatte der Patient damit Erfolg. Doch nach etwa 1 Monat war die Wirkung einer Tablette derart gering geworden, daß er die Menge steigerte und so im Laufe von 2 Jahren auf ein Fixum von 4 Tabletten kam, das er noch ein weiteres Jahr einhielt, bis er dann aufgrund von Gedächtnisstörungen und überaus heftiger Nervosität in die Universitäts-Nervenklinik eingewiesen wurde.

Patientin 14: Die Patientin nimmt seit 1962 das Mittel Betadorm^R. Sie benützt es wie sie sagt als Beruhigungsmittel, das sie aufgrund familiärer Unstimmigkeiten nicht entbehren könnte. Sie befindet sich in einem schlechten geistigen Verfassungszustand und spricht völlig zusammenhanglos. Die Patientin ist stark abgemagert, verweigert nach Aussage der Stationsschwester häufig die Nahrung und ist ausserdem Alkoholikerin.

3. Untersuchung des Speichelbromidgehaltes

Wir bekamen aus der Klinik von unseren Versuchspatienten jeweils 1 Venüle Blut, 3 ml Speichel und etwa 10 ml Urin. Vom Speichel wurden jeweils 2 ml abpipetiert und diese ebenso wie das Blut und der Urin nach dem oben beschriebenen Verfahren nach KISSER quantitativ auf Bromid untersucht (siehe Tab. 2). Der Rest des Speichels, also etwa 1 ml, wurde nun dem ebenfalls bereits erwähnten Farbttest und in verschiedenen Fällen auch dem Verdünnungstest unterzogen. Daraufhin wurden die Werte aus den beiden Verfahren verglichen und statistisch erfaßt:

Die maximale Abweichung der beiden Verfahren beträgt 8 mg %.

Der Korrelationskoeffizient ist $r = 0,9862$.

Einen Überblick über die Verteilung der Versuchswerte vermitteln die Abbildung 1 und die Tabelle 1.

	Eigenversuche	KISSER
Patient 1	-	1,0
Patient 2	5	3,8
Patient 3	5	6,3
Patient 4	5	6,4
Patient 5	5	6,5
Patient 6	5	7,2
Patient 7	5	5,8
Patient 8	20	15
Patient 9	20	17
Patient 10	30	30
Patient 11	40	39
Patient 12	50	45
Patient 13	40	48
Patient 14	50	48
Patient 15	60	63

Tab. 1: Vergleich der Ergebnisse der Bestimmung der Speichel-Bromidkonzentration aus den Verfahren nach KISSER und den Eigenversuchen (Werte in mg %).

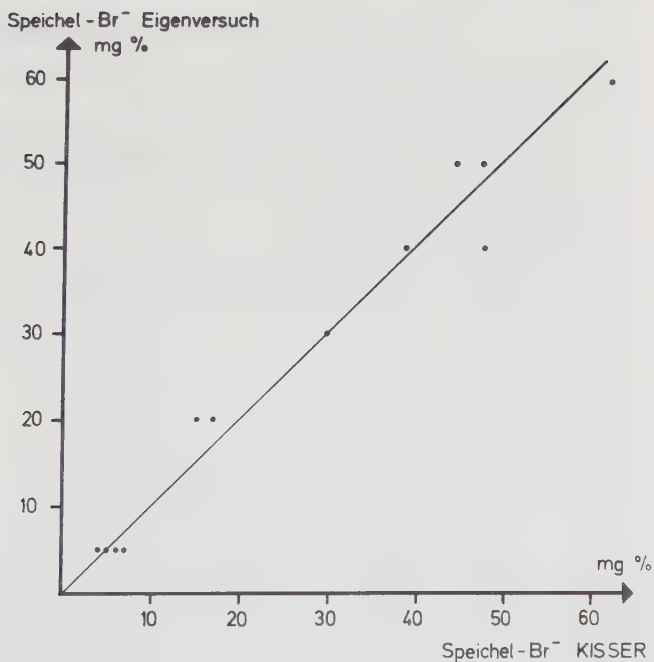


Abb. 1: Graphische Darstellung der Ergebnisse der Bestimmung der Speichel-Bromidkonzentration aus den Verfahren nach KISSER und den Eigenversuchen (Werte in mg %)

4. Untersuchungen des Blutbromidgehaltes

Es sollte weiter geprüft werden, ob zwischen Speichelbromidkonzentration und Blutbromidkonzentration eine nähere Relation besteht.

GAFF wies 1969 bereits einen groben Zusammenhang zwischen Serumbromidkonzentration und Speichelbromidkonzentration fest (s.S. 19).

In diesem Punkt wichen unsere Ergebnisse von GAFF ab. Wir untersuchten das Gesamtblut nach Bromid und stellten die so erhaltenen Werte in eine Beziehung zu den entsprechenden Speichelbromidwerten.

Der Korrelationskoeffizient $r = 0,9466$.

In Tabelle 2 und Abbildung 2 sind die Werte aufgetragen.

	Speichel-Br ⁻	Blut - Br ⁻	Urin- Br ⁻
Patient 1	1,0	0,9	1,1
Patient 2	3,8	2,2	3,4
Patient 3	6,3	5,8	4,0
Patient 4	6,4	6,0	5,5
Patient 5	6,5	5,6	6,5
Patient 6	7,2	6,7	6,4
Patient 7	5,8	5,6	5,3
Patient 8	15	18	20
Patient 9	17	17	10
Patient 10	30	42	107
Patient 11	39	48	98
Patient 12	45	50	72
Patient 13	48	53	120
Patient 14	48	55	147
Patient 15	44	85	60

Tab. 2: Vergleichende Bestimmung des Bromids in
Speichel, Blut und Urin der Patienten
nach KISSER

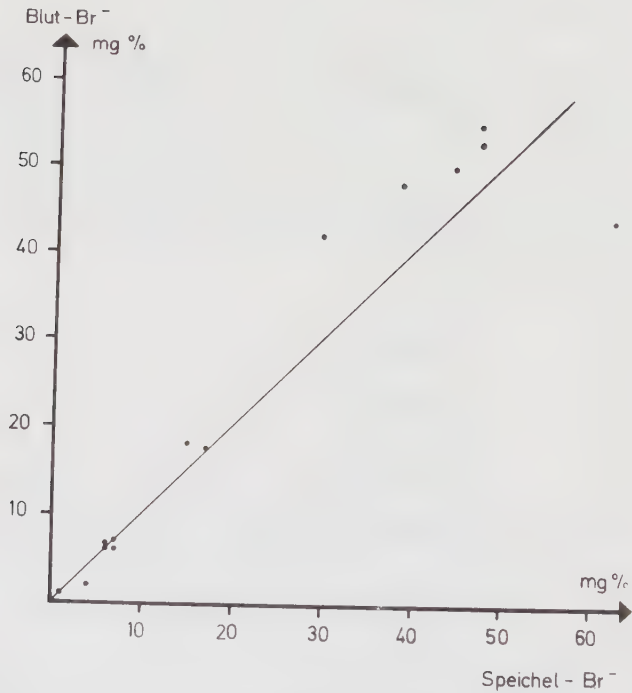


Abb. 2: Korrelation zwischen der Blutbromidkonzentration und der Speichelbromidkonzentration, beide bestimmt nach KISSER.

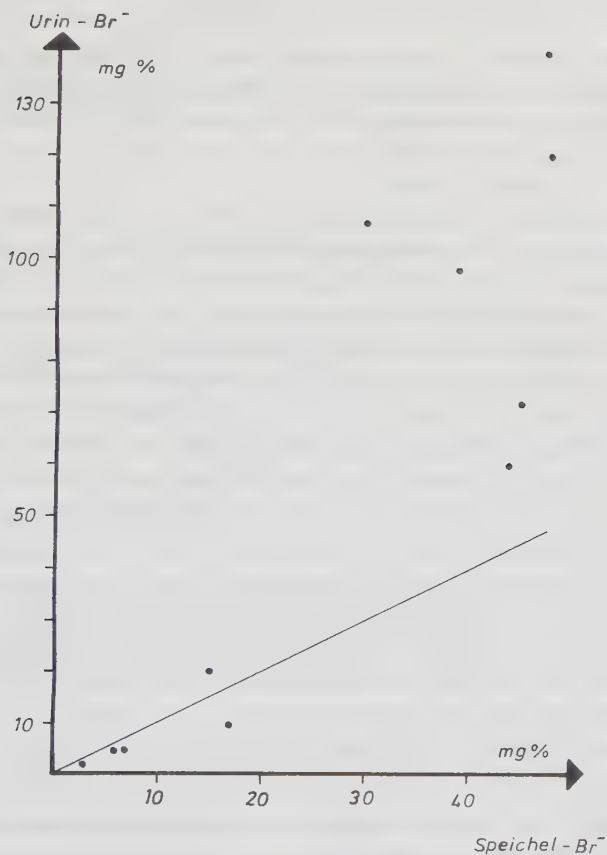


Abb. 3: Korrelation zwischen der Speichelbromid-
konzentration und der Urinbromidkonzentration

VII. Diskussion und Zusammenfassung

"Der Nachweis einer Schlafmittelvergiftung ist möglichst schnell durchzuführen, wenn diagnostisch Schlüsse daraus gezogen werden sollen, um eine gezielte Therapie einschlagen zu können" (SCHMIDT, 1967).

Wie schnell der Nachweis ausgeführt werden kann, hängt wesentlich vom Zeitaufwand ab, der für das jeweilige Verfahren in Anspruch genommen wird.

Die maximale Versuchsdauer betrug bei unseren Durchführungen, einschließlich des Verdünnungstestes, 5 Minuten. Voraussetzung für diese kurze Zeit war, daß sämtliche Materialien, wie Chloramin-T-Streifen und Fluoresceinpuffer-Streifen bereits in gebrauchsfertiger Form bereitlagen. Der kürzere Zeitaufwand des Versuchs gegenüber dem Verfahren nach KISSER, das etwa 4 Stunden andauert, ist der wesentliche Vorteil dieser Methode.

Der Nachteil unseres Verfahrens liegt, im Gegensatz zu KISSER bei einer größeren Fehlerquote: Betrug die maximale Abweichung bei uns im Meßbereich von 5-50 mg% ganze 8 mg %, so wird der Fehler bei Werten, die über 50 mg % liegen noch größer, da ein bei unserem Verdünnungstest eintretender kleiner Fehler anschließend multipliziert wird. Wir hatten bei unseren Versuchen jedoch nur einen einzigen Fall, der höher als 50 mg % lag.

GAFF, der die Notwendigkeit eines Schnellnachweises erkannte, entwickelte ein Verfahren, das die Anforderungen eines qualitativen Nachweises erfüllt. Wir sahen uns durch seinen Erfolg angeregt und bauten das Verfahren noch weiter aus, um letztlich eine brauchbare halbquantitative Schnellmethode zum Nachweis über eine erhöhte Bromidausscheidung im Speichel zu erhalten.

Über die Aufgabe der quantitativen Bestimmung des Bromidgehaltes hinaus stellten wir uns eine weitere, indem wir

den Zusammenhang zwischen Blutbromidkonzentration und Speichelbromidkonzentration untersuchten. Das Ergebnis stellt eine eindeutige Beziehung der beiden Wertereihen zueinander dar, wie der Korrelationskoeffizient beweist.

Die Beurteilung, ob eine einmalige therapeutische Aufnahme, oder ein Mißbrauch mit bromhaltigen Medikamenten vorliegt, kann auf Grund von niedrigen (0,2 mg %) bzw. hohen (bis zu 400 mg %) Blutbromidwerten getroffen werden. Dagegen ist es jedoch schwierig eine akute Carbromal- bzw. Bromisovalintoxikation von einer mehrmaligen Aufnahme der beiden Mittel abzugrenzen. Dazu reicht unser Verfahren nicht aus. Es können nur erhöhte Bromidwerte gegenüber dem Normalwert festgestellt werden. Die Frage, ob ein chronischer Mißbrauch oder eine akute Intoxikation vorliegt, muß durch andere Methoden und Verfahren geklärt werden.

Die Ergebnisse der Urinbromidbestimmung waren mit den Werten der Speichelbromidbestimmung nicht in einen auswertbaren Zusammenhang zu bringen. (sh. Abb. 3)

Die Hauptanwendungsbereiche für dieses Speichelbromidschnellbestimmungsverfahren dürften in dermatologischen, psychiatrischen und medizinischen Kliniken, sowie in der Privatpraxis liegen.

In dermatologischen Kliniken werden häufig Patienten mit denen bereits in vorangegangenen Kapiteln besprochenen Begleitsymptomen des Bromismus an Haut- und Schleimhäuten, wie Bromakne und anderen Hautausschlägen eingeliefert, ebenso in psychiatrischen Kliniken, in die die Patienten oft aufgrund von Teilnahmslosigkeit, Gedächtnisschwund, Seh-, Sprech-, Empfindungs- und Bewegungsstörungen, Verblödung usw. eingewiesen werden.

Ähnlich ist die Situation in der Privatpraxis. Patienten werden vom Hausarzt wegen der oben genannten Symptome in eine Spezial-

klinik überwiesen, weil die Mittel zur Erhebung des Befundes zu aufwendig und zu kostspielig sind, oder weil das Verfahren zeitlich gesehen zu lange dauert. Auch dort würde sich ein Verfahren, wie das oben beschriebene anbieten, da es unbedingt von großem Vorteil ist eine Diagnose früh stellen zu können.

Am wichtigsten erscheint uns ein Schnellverfahren für die medizinische Klinik. Hier werden die akuten Intoxikationen, sei es durch Selbstmordversuche oder durch Unachtsamkeit, wie häufig durch Kinder verursacht, eingewiesen. Wie die Erfahrung bei unseren Versuchen zeigt, werden derartige Fälle sehr häufig nachts eingeliefert, und es kann erst am nächsten Tag im Laboratorium die Ursache der Vergiftungserscheinung festgestellt werden, denn nicht selten sind die Patienten bewusstlos oder geben keinerlei Auskunft. Unser Verfahren könnte helfen.

Anwendungsbereiche wären demnach in genügender Anzahl vorhanden. Woran es momentan noch fehlt wäre eine einfachere Durchführung des Verfahrens in der Weise, daß die Teststreifen nicht täglich erneuert werden müßten. Hier liegt noch ein wichtiger Aufgabenbereich für die Weiterentwicklung, um diesen Test zur halbquantitativen Bestimmung einer erhöhten Bromidausscheidung im Speichel in Bälde zu einem täglich angewendeten Verfahren zu gestalten, wie dies zuvor schon mit inzwischen so bewährten Methoden, wie Z.B. den Phenistixstreifen zur Prüfung auf Phenole oder dem Nitur-Test auf Nitrit geschah.

VIII. Literaturverzeichnis

BÄUMLER, I. und S. RIPPSTEIN:

Über den Nachweis von Carbromal und dessen Metaboliten.
Arch.Pharm. (Weinheim) 296, 301 (1963)

BERNER, H.-R.:

Die Bromidelimination nach Aufnahme von Carbromal
in Abhängigkeit von der Tageszeit.
Diss. Erlangen (1972)

BODANSKY, O. and W.MODELL:

Excretion and storage of bromid ion.
Americ.J.Physiolog. 133, 216 (1941)

BÖSCHE, J.:

Schlafmittelnachweis mittels Dünnschichtchromatographie.
ÄrztL.Lab. 16, 237 (1970)

BUTLER, T.:

The metabolic fate of carbromal (2-bromo-2-ethyl-butylurea) I.
Pharmacol. 143, 23, (1964)

CURRY, A.S.:

A metabolite of carbromal.
Nature (Lond.) 188, 58 (1960)

EDLER, W.:

Beiträge zum Verhalten des Adalins im Stoffwechsel.
Diss. Bonn (1939)

FEIGL, F.:

Tüpfelanalyse, Bd.I, Anorg. Teil,
4.Aufl.,
Frankfurt/Main:Akadem.Verlagsges.m.b.H. (1960)

Gaff, G., Rand, M.J. and Diamond, J.

A rapid screening test for bromism
Med. J. Australia 1969, 967

HARENKO, A.:

Neurologic findings in chronic bromisovalum poisoning.

Ann.Med. Int. Fenn. 57, 181 (1967)

HARENKO, A.:

Serum bromide level and its reduktion in chronic bromisovalum poisoning.

Ann. Med. Int. Fenn. 56, 173 (1967)

HARENKO, A.:

On the differences between chronic bromide and bromisovalum intoxications.

Acta Neurol. Scand. 43, Suppl. 31, 150 (1967)

HARENKO, A.:

Irreversible cerebello-bulbar syndrome as the sequela of bromisovalum poisoning.

Ann.Med.Int. Fenn. 56, 29 (1967)

HAUCK, G.:

Nachweis und Bestimmung von bromhaltigen Medikamenten in Blut und Urin und Gewebe.

Arch. Toxikol. 23, 273 (1968)

HUNTER, G., and A.A. GOLDSPIK:

Microdetermination of bromide in body fluids.

Biochem. J. 60, 261 (1959)

KAPLAN, D., and J. SCHNERB:

Semi-micro determination of bromides. Application to physiological fluids.

Analyt. Chem. 30, 1703 (1958)

KISSER, W.:

Über den Nachweis und die quantitative Bestimmung bromierter Harnstoffderivate in der Toxikologie.

Arch.Toxikol. 22, 404 (1967)

LINDFORS, R. and M. RUOHONEN:

Gerichtstoxikologische Identifizierung von Bromisoval, Carbromal und ihren Entbromungsprodukten unter Verwendung von Infrarotspektroskopie und Dünnschichtchromatographie.

Arch. Toxikol. 19, 402 (1962)

NARAFU, T.:

Studies on debromination of bromacylureids in vivo. I. Debromination of bromural, carbromal and acetyl-carbromal.

I.Pharm. Soc. Jap. 87, 357 (1967)

PALMER, J.W. and H.T. CLARKE:

The elimination of bromides from the blood stream.

J.biol. Chem. 99, 435 (1933)

POHLISCH, K., und F. PANSE:

Schlafmittelmisbrauch

Georg Thieme Verlag, Leipzig (1934)

SCHMIDT, G.:

Vorkommen und Ausscheidung von -Äthyl- -oxybuttersäure nach Adalinalaufnahme.

Arch.exper.Path. u. Pharmakol. 229, 67 (1956)

SCHMIDT, G.: Schlafmittelvergiftungen

in Lehrbuch der gerichtlichen Medizin

3. Auflage

Herausg.: A. Fensold, Georg Thieme, Stuttgart (1967)

SÖREMARK, R.:

Excretion of bromide ions by human urine.

Acta physiol. scand. 50, 306 (1960)

SOMMERVILLE, W.C. and A.D. CAMPBELL:

A modified spottest for bromide.

Mikrochim. Acta 1963, 991

STOCKHAMMER, D.:

Zur Unterscheidung von akuten und chronischen Intoxikationen mit bromhaltigen Medikamenten.

Diss. Erlangen (1971)

STREET, H.V.:

Determination of bromide in blood.

Clin.Chem. Acta 5, 938 (1960)

TAMMINEN, V., and A.R. ALHA:

2-Ethylbutyrylurea, a metabolite of 2-bromo-2-ethylbutyrylurea (carbromal).

Suom.Kemistilehti 32, 119 (1959)

TAMMINEN, V., and A.R. ALHA:

α - 3 α -Methylbutyryl-urea, a metabolite of 2-bromo-3-methyl-butylurea (Bromural).

Suom.Kemistilehti 34, 9 (1961)

WAGNER, and BUNBERRY :

Incidence of bromide intoxication among psychotic patients.

J.Amer.med.Ass. 25, 1795 (1930)

WIRTH, W., HECHT, G., GLOXHUBER, Chr.

Toxikologie Fibel

Georg Thieme, Stuttgart 1971

An dieser Stelle bedanke ich mich bei
Herrn Prof. Dr.Dr.E.Weinig für die Über-
lassung des Themas und für die Bereit-
stellung eines Arbeitsplatzes in seinem
Institut.

Frau Prof. Dr.Dr.M. Geldmacher-v.Mallinckrodt
danke ich aufrichtig für ihre vielfältigen
und wertvollen Anregungen bei der Anfertigung
dieser Arbeit.

Herrn Opitz danke ich für die Anfertigung
der Aufnahmen.

Lebenslauf

Ich, Hans-Joachim Roos, wurde am 3.12.1947 in Landsberg am Lech, als erstes von 2 Kindern der Eheleute Hans und Anni Roos, geb. Jegg, geboren. Nach 4 Jahren Volksschule, in die ich am 1.9.1954 eintrat besuchte ich ab 3.9.58 das Dominikus Zimmermann Gymnasium in Landsberg am Lech, an dem ich auch am 15.7.67 meine Reifeprüfung absolvierte. Das Studium der Zahnmedizin begann ich am 15.10.67 an der Universität zu Köln am Rhein. Nach 5 Semestern bestand ich dort die zahnärztliche Vorprüfung und studierte dann ab 15.4.70 an der Friedrich Alexander Universität in Erlangen, an der ich im September 1972 das Staatsexamen ablegte.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen, Hauptstr. 109 (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel.22990